Über primäre und secundäre
Multiplicität
der
Carcinombildung.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen medicinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

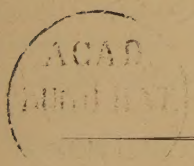
Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Heinrich Weber

approb. Arzt

aus Würzburg.



WÜRZBURG

Buchdruckerei von Paul Scheiner (Dominikanergasse 6)

1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Geheimrat Professor Dr. Ritter v. Rindfleisch.

Die erste und wichtigste Stelle unter den pathologischen Neubildungen nimmt unstreitig das Carcinom ein. Gehört es ja schon zu den ernstesten Erkrankungen, wenn der Körper ein Carcinom beherbergt, das auf ein Organ beschränkt bleibt und nicht noch andere in Mitleidenschaft zieht, so beruht die Malignität doch hauptsächlich darauf, dass bei keiner Geschwulstform die Metastasenbildung so häufig und constant ist als gerade beim Krebs.

Aber noch ein Punkt ist es, den wir bei der Erkenntniss dieser Malignität berücksichtigen müssen, nämlich das in neuerer Zeit mehr und mehr beobachtete gleichzeitige oder zeitlich verschiedene Auftreten des Krebses an mehreren Stellen desselben Organismus, ohne eine Abhängigkeit der einzelnen Neubildungen von einander.

Es sind demnach bei der Carcinose zwei Gruppen zu unterscheiden. Stehen die verschiedenen Krebseruptionen in einem Organismus in einem Abhängigkeitsverhältniss, so handelt es sich um secundäre Multiplicität, ist ersteres jedoch nicht vorhanden, dann liegt eine primäre Multiplicität vor.

Wenden wir uns zuerst zu der weitaus häufigeren Form der Entstehung multipler Carcinome, der secundären, so finden wir, dass dem Krebse zu seiner Verbreitung die verschiedensten Wege zur Verfügung stehen. An erster Stelle stehen dabei natürlich die Saftströme des Körpers, nämlich Blut und Lymphbahn. Diesen Verbreitungswegen steht eine andere eigenthümliche Art der Propagation

gegenüber, die Metastasenbildung ohne Beteiligung der erwähnten Kanäle von der freien epithelbedeckten Fläche her, sei es auf den Schleimhäuten, den serösen Häuten oder der äusseren Haut. Man fasst diesen Modus unter dem Namen der Implantation zusammen und versteht darunter den Vorgang, dass Carcinompartikelchen von der Primärgeschwulst sich ablösen und auf anderen Geweben sich festsetzend zur Bildung secundärer Carcinomknoten führen.

Im Princip besteht ja zwischen der Metastasenbildung durch Vermittlung von Blut- oder Lymphstrom und derjenigen durch Implantation im engeren Sinne kein Unterschied. Auch bei ersterer handelt es sich im Grunde um nichts anderes als eine Implantation, denn es scheint gegenwärtig wohl allgemein angenommen zu sein, dass die Ursache der Entwicklung von secundären Eruptionen beim Carcinom in der Verschleppung vom Körper losgelöster Elemente, d. h. lebender, entwicklungsfähiger Geschwulstzellen zu zuchen ist. Die parasitäre Theorie, so verlockend sie zur Erklärung einiger Erscheinungen wäre, ist gerade den charakteristischsten Eigenthümlichkeiten des Krebses gegenüber ja ganz unhaltbar.

Im Gegensatz zum Sarcom, das die Blutbahn bevorzugt, gilt für das Carcinom schon seit langer Zeit als typischer Verbreitungsweg das Lymphgefässystem. Nach *Birch-Hirschfeld* wird nicht nur das locale Fortschreiten des Krebses, sondern auch die Weiterverbreitung im Organismus bestimmt durch die Proliferationsenergie der Neubildung und durch die Beschaffenheit der Widerstände in der Umgebung. Es ist demnach leicht einzusehen, dass die Carcinomzellen infolge ihres unaufhaltsamen Wachstums durch einen gewissen Wachstumsdruck vielleicht auch eine den Epithelien zukommende Eigenbeweglichkeit, besonders in der Richtung des geringsten Widerstandes in die Gewebe eindringen und so zunächst in die Gewebsspalten und weiterhin in die Lymphgefässe gelangen.

Auf diese Weise bilden sich in erster Linie in der nächsten Umgebung des primären Herdes, aber nicht continuierlich mit ihm zusammenhängend, disseminirte junge Krebsherde, die oft rings den Mutterknoten umgeben. Sie nehmen ihren Ursprung entweder aus in den Gewebslücken fortgewanderten und fortgeschwemmten Keimzellen oder aus Stückchen, die durch wucherndes Stroma von den epithelialen Ausläufern der ersten Geschwülst abgetrennt werden. Es ist dies der Ausdruck des infiltrativen Wachstums des Krebsgewebes. Diese Tochterknoten tragen nun einerseits wesentlich zur Vergrösserung des Carcinoms bei, indem sie selbst wuchern und sowohl miteinander als mit der Hauptmasse wieder in Verbindung treten — *Virchow* nannte es „heerdweises Wachstum“ — anderseits sind sie es auch, die nach Extirpation der Geschwulst, von der sie stammen, die continuierlichen Recidive hervorrufen können.

Bald schon werden die losgelösten Keime in den Lymphgefässen weiter fortgeführt und kommen in die nächstgelegenen Lymphdrüsen. In diesen vermehren sie sich und verdrängen durch ihr fortgesetztes Wachstum das Drüsengewebe schliesslich vollständig, ohne dass jedoch die Endothelien in Krebszellen übergehen — denn die Entwicklung der Tochtergeschwülste geht stets von den eingeschleppten Zellen aus — nur das Drüsenbindegewebe wird zur Bildung des neuen Stromas verwendet. Auf dem Wege der abführenden Gefässe ist natürlich die ausgiebigste Gelegenheit zu weiterer Verbreitung gegeben.

Die Beteiligung der Lymphgefässe an der Metastase ist nun eine verschiedene, man findet sie entweder nur von Krebszellen angefüllt oder es sind förmliche Knoten in ihnen entstanden. Bemerkenswert ist, dass auch im ersteren Falle eine Vermehrung der Geschwulstelemente vor sich geht. *Winkler* hat in dieser Richtung genauere Untersuchungen angestellt, die sich hauptsächlich auf den Ductus thoracicus als Hauptlymphbahn erstrecken. und

fand, dass das Verhalten desselben bei Vorhandensein eines Carcinoms in seinem Ursprungsgebiete ein mannigfaches ist. Erstens trifft man im Ductus thoracicus die Krebszellen zu grösseren oder kleineren Gruppen vereinigt frei schwimmend, aber ohne das Lumen zu verstopfen. Dabei ist die Wand des Ganges vollständig frei von metastatischen Knoten und dieser kommt nur als Transportweg für die Geschwulstpartikelchen in Frage. Zweitens können sich die Krebszellen auf der Intima namentlich an den Klappen ansiedeln und von hier aus das ganze Lumen ausfüllen, entweder nur an einzelnen Stellen oder den ganzen Brustgang bis zu seiner Mündung einnehmend und in einen soliden Strang verwandelnd. Drittens schliesslich können die auf der Intima haftenden Geschwulstzellen eine ausgedehnte Thrombose bedingen und von der Wand aus gegen die Mitte hin in diese Thromben hineinwachsen, ohne den Typus des Primärtumors zu verlieren.

Dieses verschiedenartige Verhalten ist natürlich von grosser Bedeutung für die Weiterverbreitung des Krebses. Einmal dient der Ductus thoracicus nur als Zwischen- und Bindeglied zwischen Primärkrebs und den übrigen Organen und andererseits kann es von ihm selbst zu fernerer Ausbreitung kommen. Man darf wohl annehmen, dass in den übrigen Lymphbahnen sich ähnliche Vorgänge wie die eben geschilderten abspielen.

Die erwähnte vollständige Ausfüllung durch Geschwulstmassen oder Thromben, die sich nicht nur im Brustlymphgang findet, sondern auch sonst im Lymphgefässsystem eine Rolle spielt, führt uns zu einer anderen sehr merkwürdig erscheinenden Art der Metastasierung, dem sog. retrograden Transport, das heisst Transport in einer dem normalen Lymphstrom entgegengesetzten Richtung. Schon vor mehr als 30 Jahren hat *Waldeyer* auf diesen Vorgang hingewiesen und *Recklinghausen* hat ihn durch vielfache Untersuchungen bestätigt. Eine solche Stromesumkehr, mit der natürlich auch die Geschwulst-

teilchen fortgeschwemmt werden, tritt dann ein, wenn es durch die gänzliche Verlegung einer Lymphbahn zunächst zu einer Stauung nach rückwärts in dem betreffenden Gefäss und den zuführenden Lymphwegen gekommen ist und infolge davon ein Abfluss der angestauten Flüssigkeit in die Collateralbahnen stattfindet. Eine ganze Reihe von Metastasen lassen sich nur als auf diesem Wege entstanden erklären.

Während man früher für die Generalisierung des Carcinoms allgemein das Lymphgefässsystem allein beschuldigte und die Möglichkeit, dass dies auch mit dem Blute geschehen könne, stark in Zweifel zog, haben sich jetzt die Ansichten darüber geändert. Die Beobachtungen häuften sich mehr und mehr, dass dem Carcinom auch der Blutweg offen stehe, ja dass es denselben in manchen Fällen sogar bevorzuge. Es steht jetzt fest, dass der Einbruch in die Blutgefässe eine ganz constante Erscheinung ist. Regelmässig kommt schon in der primären Geschwulst eine Beteiligung der Blutgefässe vor und zwar nicht nur im vorgeschrittenen Stadium des Carcinoms, sondern auch schon in seinen ersten Anfängen. *Goldmann,* der diese Verhältnisse eingehender untersucht hat, unterscheidet bei den Venenerkrankungen durch das Eindringen von Carcinomzellen in die Venenwand drei Grade: 1. Entweder handelt es sich um einen obturierenden häufig bindegewebig organisierten Geschwulstthrombus mit völliger Degeneration der Venenwand, oder

2. um ein intramurales Fortschreiten des Carcinoms neben den Erscheinungen einer proliferierenden Endophlebitis, wobei Lumen und Endothel der Vene lange sich erhalten können oder endlich

3. um einen circumscripten Durchbruch von Carcinomzellen in die Vene hinein, dabei können Gerinnungserscheinungen des Blutes ausbleiben.

Goldmann kommt zu dem Resultate: „Wir sind berechtigt zu der Folgerung, dass bei Sarcomen und Carci-

nomen gleichmässig schon im primären Tumor Blutgefässe, speciell die Venen von der Neubildung betroffen werden. Eine Verschleppung von Geschwulstzellen durch die Blutwege kann also bei Carcinom und Sarcom direct ohne Vermittlung der Lymphgefässe eintreten."

Von den in das Venenlumen hineinragenden Krebszapfen werden nun Teilchen abgtrennt und mit dem Blutstrome fortgeführt. So entstehen die embolischen Carcinome. Dabei ist allerdings die Ausdehnung der Venenerkrankung nicht der allein massgebende Factor, denn es hängt keineswegs nur von dieser die grössere oder geringere Gefahr der Metastasenbildung ab, was *Virchow* in seinen „krankhaften Geschwülsten" mit den Worten bezeichnet; „Gerade in ausgezeichneten Fällen von Venen- oder Lymphgefässkrebs finden sich oft gar keine oder sehr wenige und kleine metastatische Knoten, während umgekehrt bei sehr ausgesprochener Multiplicität der Metastasen solche Affectionen ganz und gar fehlen können." Vielmehr wird man annehmen müssen, dass es wesentlich auf die Entwicklungsfähigkeit des in die Venen eingebrochenen krebsigen Materials ankommt.

Im allgemeinen werden nun die ins Blut gelangten zelligen Elemente soweit mit demselben fortgetragen, bis die Gefässbahn zu eng wird. So ist es auch klar, dass der Erfolg ein verschiedener ist, je nachdem grössere Stückchen von Geschwulstgewebe oder nur einzelne Zellen verschleppt werden. Meist sind wohl die Partikelchen so klein, dass ihrem Weiterwandern erst in den Capillaren ein Ziel gesetzt ist, es kommt zu sog. Capillarembolien. Dies ist namentlich der Fall in den grossen drüsigen Organen, die der Blutstrom passieren muss und die gewissermassen als Siebe für denselben fungieren, weshalb auch in ihnen am allerhäufigsten secundäre Geschwulsteruptionen zu finden sind.

Weiter ist aber auch die Möglichkeit gegeben, dass die losgelösten Keime in den grossen Kreislauf gelangen,

was unter drei Voraussetzungen geschehen kann, nämlich einmal bei offenem Foramen ovale, dann bei Sitz von Carcinomknoten in den Lungenvenen und endlich wenn die Partikel klein genug sind, um durch die Lungencapillaren hindurchzugehen. Sind Lungenmetastasen vorhanden, so kann es von diesen aus gewissermassen zu einer indirecten Metastasenbildung kommen, indem erstere bei ihrem Weiterwuchern Lungenvenen ergreifen und durch Vermittlung derselben Teilchen von dem hier neu entstandenen Krebsgewebe direct ins linke Herz und so dem arteriellen Blutstrom zugeführt werden.

Die beiden ersten von den obengenannten Voraussetzungen sind nur in den seltensten Fällen erfüllt. Wenn sich nun doch bei Sitz der Primärgeschwulst auf Seite des Venensystems und Abwesenheit von Lungenmetastasen secundäre Geschwulstknoten in der Peripherie finden, so ist man, nach Ausschluss der Möglichkeit eines retrograden Transportes, genötigt, anzunehmen, dass die Carcinompartikelchen durch die Lungen hindurchgegangen sind, was bei der relativen Weite der Lungencapillaren und der Annahme, dass auch einzelne Zellen verschleppt werden, begreiflich erscheint.

Ihrer Entstehung nach hierher gehörig sind wohl unter anderem die Knochenmetastasen, die zuweilen bei Prostatacarcinomen beobachtet werden. *Recklinghausen,* der zuerst die Aufmerksamkeit auf diese Thatsache gelenkt hat, fand in fünf Fällen von ganz unbedeutender Ausdehnung primärer Prostatacarcinome verbreitete Knochenmetastasen. Namentlich kann auch die allerdings ziemlich seltene Allgemeincarcinose des ganzen Körpers nur unter Benützung des grossen Kreislaufes zustande kommen. Ueber einen Fall von Allgemeininfection durch Carcinom berichtet *Kantorowicz:* Von einem primären Mammacarcinom aus kam es durch Uebergreifen desselben auf die Vena subclavia zu secundären Lungenkrebsen, diese brachen in Lungenvenen ein, und es entstanden im Anschluss hieran

Metastasen in nahezu allen Organen. *Schweppe* beschreibt einen Fall von Magencarcinom mit rapidem Verlauf infolge Verbreitung des Krebses im ganzen Körper und konnte weitere 21 Fälle von allgemeiner Carcinose mit acutem Verlauf aus der Litteratur sammeln. Der Grund, warum Fälle von ausgebreiteter Carcinomatose so selten zur Beobachtung kommen, liegt wohl zum Teil mit darin, dass die verhältnissmässig grossen Krebspartikel meist in den Lungen zurückgehalten werden und es von hier aus irgend welchen Umständen nicht zu weiterer Verschleppung kommt.

Vollkommen vom übrigen Blutgefässsystem zu trennen ist der Pfortaderkreislauf. Die Leber hält eben alle Körper, die ihr aus den Wurzelgebieten der Vena portae zugeführt werden, zurück. Sie ist als undurchlässiges Filter zwischen Pfortader und Vena cava inferior eingeschaltet. Daher einerseits die ausserordentliche Häufigkeit der Lebermetastasen und andererseits die Thatsache, dass bei Vorhandensein von Carcinomen im Bereich der Pfortader die Gebiete des übrigen Gefässsystems in der Regel von Metastasen vollkommen frei zu sein pflegen.

Die Rolle, die den Blutgefässen bei der Bildung von Carcinommetastasen zufällt, ist also keineswegs eine geringe. Denn es gehört, wie wir gesehen haben, nicht nur zur Regel, dass schon in der primären Geschwulst Keime direct in den Blutstrom gelangen, sondern es erfolgt ja auch bei primärem Einbruch in die Lymphgefässe die endgültige Ausbreitung auf dem Blutwege. So hält sich auch *Müller* nach einer Zusammenstellung sämtlicher vom Jahre 1866 bis 1891 in Bern zur Obduction gekommener Fälle von bösartigen Geschwülsten für berechtigt zu dem Schlusse: „Wir halten es demnach nicht mehr für richtig, im allgemeinen zu sagen, die Metastasierung geschieht beim Carcinom auf dem Lymphweg, beim Sarcom auf dem Blutweg, glauben vielmehr gezeigt zu haben, dass es den wirklichen Verhältnissen mehr entspricht, wenn man sich ausdrückt: Die Metastasierung der malignen

Tumoren erfolgt auf dem Blutweg; beim Carcinom vermittelt in der Mehrzahl der Fälle der Lymphstrom den Übertritt der metastatischen Keime in den Blutstrom, während das Sarcom meist seine Metastasen direct dem Blutweg übergibt."

Seitdem man mehr und mehr zu der Annahme hinneigte, dass die Metastasenbildung durch Ausstreuung lebender, vom Organismus losgelöster Zellen erfolgt, sich aber die Beobachtungen von Metastasen häuften, deren Entstehung mittelst Blut- oder Lymphbahn nicht einleuchtend erscheint, lag es nahe, zu untersuchen, ob nicht auch auf andern Wegen eine Ausbreitung im Körper möglich ist.

Es können natürlich keine weiteren geschlossenen Bahnen mehr in Frage kommen, sondern nur ein Sichansetzen der Krebskeime auf freien epithelbedeckten Flächen, der Vorgang, den man speciell mit Implantation bezeichnet. Da es sich hierbei nicht um einen Transport in praeformierten Kanälen handelt, drängt sich die Frage auf, kann freigewordenen Zellen des Organismus auch ausserhalb dieser Bahnen, wenn auch nur für kurze Zeit, ihre Function erhalten bleiben und ist es möglich, dass durch Contact specifischer zelliger Elemente mit gesundem Gewebe auf Schleimhäuten, serösen Membranen oder der äusseren Epidermis, infolge Implantation dieser Zellen metastatische Carcinomknoten entstehen. Die hier in Betracht kommenden Verhältnisse sind gewiss nicht so einfach, dass man diese Möglichkeiten ohne weiteres zugeben könnte. Wir werden unten noch näher darauf zurückkommen.

Nach dem Stande der secundären zur primären Geschwulst, in topographischer Beziehung, lassen sich zwei Gruppen unterscheiden. Einmal kann die secundär befallene Stelle in mehr oder weniger constanter Berührung mit der ersterkrankten stehen, es kommt zu einer Verbreitung per contiguitatem bei einander gegenüber liegenden Flächen, zu sog. Abklatschcarcinomen, wie z. B. Carcinome

der vorderen und hinteren Magenwand an entsprechenden Stellen. Auf der anderen Seite, wenn es sich um Hohlräume oder Schleimhautflächen handelt, kann eine Strecke von grösserer oder geringerer Ausdehnung, die keine Erkrankung zeigt, zwischen primärem und secundärem Tumor liegen, es hat eine discontinuierliche Ausbreitung stattgefunden. Die Verschleppung kann je nach Sitz der Primärgeschwulst im Digestions- oder Respirationstractus, in der Bauchhöhle u. s. w. auf verschiedene Weise geschehen, durch Verschlucken, Aspiration, einfaches Herunterfallen, durch Secrete und Excrete des Körpers, bei Wunden, die zu operativen Eingriffen angelegt werden, möglicherweise auch durch Instrumente und Finger.

Fälle von Implantation durch Contact, also solche, die zur ersten Gruppe zu zählen sind, sind relativ selten. Am bekanntesten ist wohl der von *Bergmann* beobachtete, bei dem ein Carcinom der Unterlippe und genau an der correspondierenden Stelle ein solches der Oberlippe vorlag, letzteres als secundäres. Um zu zeigen, wo überall derartige Abklatschcarcinome vorkommen können, seien die in der Litteratur veröffentlichten hierher gehörigen Fälle angeführt, wie sie *Schuette* zusammengestellt hat. Es sind folgende: *Lücke:* Carcinom der Zunge — Carcinom der Wangenschleimhaut. *Hall* dasselbe. — *Schaw*: Carcinoma mammae — Carcinom der Cutis abdominalis. *Kaufmann:* Carcinoma dorsi manus dextrae — Carcinoma conjunktivae oculi dextri. Letzteres angeblich durch Reiben mit der erkrankten Hand entstanden. *Billroth:* Ulceriertes Epitheliom am linken Handrücken — ganz gleiches an den Lidern, der Conjunktiva und dem Bulbus linkerseits. Entstehung des zweiten wie im vorigen Fall. *Macewen:* Fälle von Contactcarcinomen in der Blase. *David Newmann:* Autoinoculation bei Laryngealcarcinom an beiden falschen Stimmbändern, nacheinander entstanden. *Semon:* ähnlicher Fall. *Hildebrandt:* Carcinom beider Labien an entsprechenden Stellen. *Zweifel:* Carcinom beider Labien. *Cayley:*

Carcinom der hinteren Vaginalwand — Carcinom der vorderen Wand. *Sippel:* Carcinom der Portio — Carcinom der hinteren Vaginalwand an der gegenüberliegenden Stelle.

Häufiger sind Implantationscarcinome, ohne dass die beiden Herde mit einander in Berührung stehen. Die erste Stelle nimmt hier die multiple Krebsentwicklung ein, die sich so häufig in der Abdominalhöhle im Anschluss an Krebse der Bauchorgane, besonders des Magens findet, und wobei oft das ganze Peritoneum mit Bevorzugung gewisser Stellen wie übersät ist von kleinsten und grösseren secundären Knötchen. Man nimmt an, dass, nachdem der Krebs die Wand des betreffenden Organs durchwuchernd bis zur Serosa gelangt ist, sich Teile von ihm ablösen, gewissermassen in die Bauchhöhle herunterfallen und dann, wenn sie durch die Bewegung der Därme an geeignete Stellen gebracht sind, sich festsetzen und zu den Urhebern der genannten Metastasen werden. *Virchow* war wohl der erste, der auf diese Dissemination aufmerksam gemacht hat, er sagt in seinen „krankhaften Geschwülsten“: „Besteht z. B. ursprünglich ein Magenkrebs, der bis auf die Serosa reicht, so sieht man nicht selten eine multiple Krebseruption über das Peritoneum auftreten, aber nicht gleichmässig, sondern oft an sehr entfernten Punkten und zwar gerade an solchen, welche geeignet sind, Stoffe, die auf den glatten Oberflächen der Bauchwand heruntergleiten, aufzufangen, z. B. in der Gegend der Ligamenta vesicae lateralia, in der Excavatio retrovesicalis, retro-uterina oder utero-vesicalis. An diesen Orten bilden sich neue kleine Geschwulstinseln, Tochterknoten, gerade wie wenn ein Seminium ausgestreut wäre, welches hier und dahin gefallen wäre und gekeimt hätte.“

Wir kommen nun zu den weiteren Fällen von räumlich auseinanderliegenden Doppelcarcinomen, bei denen von den Beobachtern die Implantation als einzige ungezwungene Erklärung für die secundären Eruptionen angenommen wurde.

So hat *Klebs* schon im Jahre 1869 bestimmtere Angaben für die Metastasenbildung speciell des Plattenepithelkrebses durch Implantation gemacht. Er erwähnt drei Fälle: 1. Ulcerierender Plattenepithelkrebs des Ösophagus mit secundären Carcinomknoten aus Plattenepithel unterhalb der Cardia. 2. Cancroide Zerstörung der einen Seite des Gesichts, wobei die Neubildung übergegriffen hatte auf Mund, Rachen und Highmorshöhle, die secundäre Affection war ein Plattenepithelcarcinom an der grossen Curvatur. 3. Epitheliom des Zungenrückens, ebenfalls mit Metastase an der grossen Curvatur. *Klebs* hat namentlich den zweiten Fall genauer untersucht und glaubt mit Sicherheit annehmen zu dürfen, dass die Verbreitung der Neubildung nicht auf dem Lymph- oder Blutwege stattgefunden hat. Er hält überhaupt eine Bildung secundärer epithelialer Knoten durch Implantation auf Schleimhautflächen für möglich.

Einen entsprechenden Fall hat *Fütterer* veröffentlicht, nämlich auch Plattenepithelkrebs im Ösophagus und als Folge ebensolcher in der Regio cardiaca. Wahrscheinlich gehört auch hierher ein von *Zahn* mitgeteilter Fall von Ösophaguscarcinom mit Metastasen im Magen.

Über eine interessante Beobachtung berichtet *Moxon* in der englischen Litteratur. Es handelte sich um ein Ösophaguscarcinom, das die Trachea ergriff und dieselbe perforierte, worauf multiple Krebsherde in beiden unteren Lungenlappen auftraten. .

Einen ganz gleichen Fall beschreibt *Erbse*. Auch hier Krebs des Ösophagus, Perforation der Trachea und metastatische Knoten in den unteren Lungenlappen.

Bei beiden Fällen sprechen die thatsächlichen Verhältnisse für eine wahrscheinliche Implantation durch Aspiration der Krebskeime in die Bronchien. Dass die Tumoren in den Lungen echte Implantationscarcinome sind und nicht embolischen Vorgängen ihren Ursprung verdanken, dafür sprechen verschiedene Momente. Einmal

ist es der Sitz der Tochterknoten, welche sich beidemale ausschliesslich in den unteren Lungenpartien fanden, eine Erscheinung, die der anatomische Bau des Bronchialtractus vollständig erklärt, denn die vom Mutterboden losgelösten Keime gelangen auf directem Wege, wobei wohl auch ihre Schwere zu berücksichtigen ist, mit dem Inspirationsstrome in den unteren Bronchus, während das winklige Abzweigen der nach oben gehenden Bronchien ihnen ein Hinderniss darbietet. Weiter führt *Erbse* an, dass in seinem Falle die carcinomatöse Infiltration in exquisiter Weise in den kleinen Bronchien und in den Alveolen Platz gegriffen hatte, dass dagegen das Stroma der Lunge nirgends allein erkrankt war, sondern wo es Einlagerungen zeigte, war die Hineinwucherung von den angrenzenden Alveolen aus erfolgt. An den Bronchien und Alveolen liess sich Ektasie erkennen, während bei einem interstitiellen Ausgang die Neubildung eine Compression und Verengerung derselben bedingt haben müsste. Schliesslich wäre auch noch die geringe Neigung des Plattenepithelcarcinoms zu. Bildung von Metastasen durch den Blutstrom zu nennenr Bei beiden Fällen kann also ein Zweifel darüber nicht mehr herrschen, dass die Lungenmetastasen von aspirierten und dem Lungenepithel eingepflanzten Partikeln ihren Ausgang genommen haben, zumal auch sonstige Metastasen vollkommen fehlten.

Es mögen nun der Vollständigkeit halber die übrigen hierher gehörigen Beobachtungen, die *Schuette* aus der einschlägigen Litteratur gesammelt hat, in kurzem Auszug folgen. *Lücke:* Schleimdrüsenkrebs des Oberkiefers — secundäre Krebsknoten an der Cardia. *Kraske:* 1. Carcinoma recti — Carcinom an der Analöffnung, beides Cylinderepithelkrebse. 2. Carcinoma recti — Carcinoma ad anum. Die weiteren Fälle sind von Gynäkologen beobachtet.

Goodhart: Carcinoma ovarii — carcinoma corporis uteri. *Reichel:* Mehrere Fälle von gleichzeitig bestehendem

Carcinom des Ovariums und des Uteruskörpers. *Kaltenbach*: Carcinoma corporis uteri — Carcinomknoten im Scheideneingang in der Nähe der Urethralmündung. *Fischer:* 1. Adenocarcinoma corporis uteri — Carcinomknoten der Vagina. 2. Carcinoma corporis uteri — Carcinom der Urethralmündung. 3. Carcinoma cervicis — Carcinom der hinteren Vaginalwand, nicht ersterem gegenüberliegend. 4. Dasselbe. *Lebensbaum:* Carcinom des Fundus uteri — Carcinom der hinteren Vaginalwand. *Pfannenstiel:* Zwei Fälle von gleichzeitig bestehendem Carcinom des Uterus und der Vagina. *Winter:* Primäres Uteruscarcinom — Vaginalkrebs.

Auch über Einpflanzung von Carcinomen in frische Wunden teilt *Schuette* eine Reihe von Fällen mit. Bemerkenswert ist davon eine Beobachtung von *Reincke* über zwei Fälle von Krebsimpfung in Punktionskanälen. Es handelte sich um Carcinome der Ovarien mit secundärer Affection des Peritoneums, welche starken Ascites zur Folge hatte. Es wurde punctiert, da aber die kleinen Öffnungen nicht verschlossen wurden, entleerte sich noch längere Zeit das Transsudat durch dieselben. Kurz darauf entwickelten sich Carcinomknoten in den Punktionskanälen, deren Entstehung sich nicht anders erklären liess als dadurch, dass beim Abfluss der ascitischen Flüssigkeit darin suspendierte Partikel — bei einem der Fälle ist das Vorhandensein solcher mikroskopisch nachgewiesen — an den Wundflächen haften blieben und sich implantierten.

Wir sehen aus dieser Statistik, dass Implantationscarcinome eine nicht allzu häufige Erscheinung sind. Denn da man annehmen darf, dass solche einer Veröffentlichung wohl stets für wert gehalten werden, ist doch die Zahl der in der Litteratur niedergelegten Fälle recht gering gegenüber dem so überaus zahlreichen Vorkommen multipler Carcinome überhaupt. Man wird eben erst dann einen echten Implantationsvorgang annehmen dürfen, wenn die Entstehung der betreffenden Metastasen auf einem andern Wege mit

Sicherheit auszuschliessen ist, was in vielen Fällen gewiss erst nach genauester Untersuchung geschehen kann. So ist auch bei manchen Metastasen, bei denen eine Implantation das Naheliegendste scheint, oft nicht von der Hand zu weisen, ob nicht doch die Möglichkeit der Verbreitung auf Blut- oder Lymphbahn vorliegen könne, namentlich da, wo es sich um eine Überpflanzung auf Schleimhautflächen handelt.

Noch geringer wird vielleicht die Zahl der wahren Implantationsmetastasen, wenn wir den schon oben erwähnten rückläufigen Transport, der in neuerer Zeit auch für die Venen nachgewiesen ist, genügend berücksichtigen.

Die Gründe nun, welche die Möglichkeit der Implantation zweifelhaft erscheinen lassen können, die auch von den Gegnern derselben manchmal sicher nicht mit Unrecht hervorgehoben werden, betreffen einmal die zu verpflanzenden Geschwulstzellen und zweitens das aufnehmende Gewebe. Was erstere anlangt, so liegen für die freigegewordenen Keime bei dieser Art der Verschleppung wie es scheinen muss die Verhältnisse von vornherein viel ungünstiger, denn während dort ein Medium vorhanden ist, bestehend in dem Ernährungsstrome des Körpers, das den darin fortgeführten Zellen die günstigsten Chancen gibt für die Erhaltung ihrer Lebensfähigkeit, sind letztere bei der Implantation einige Zeit gänzlich ausgeschlossen vom allgemeinen Stoffwechsel, also der Ernährung beraubt. Hierzu wäre zu sagen, dass ja die Epithelien allen übrigen Zellen gegenüber eine Sonderstellung einnehmen, dass sie eine grössere Selbstständigkeit besitzen als diese. *Waldeyer* sagt in seiner Arbeit über den Krebs: „Sie verhalten sich annähernd wie manche Parasiten“, und kurz vorher: „Die Epithelzellen haben einen eigentümlichen physiologischen Charakter. Dieselben sind, da sie keine Gefässe zwischen sich führen und nicht im Zusammenhang stehen, vom vascularisierten Stroma und von einander weniger abhängig als irgend andere Zellen.“

Wir sind also berechtigt anzunehmen, dass diese Epithelzellen, zumal sie beim Carcinom die charakteristische atypische Wucherung aufweisen, bei dem ja nur kurzen Transport entlang der Serosa in der Bauchhöhle, im Respirations- oder Digestionstractus an ihren Funktionen keinen Schaden leiden.

Man muss eben verlangen, dass die specifischen Carcinomzellen einen hohen Grad von Wachstumsenergie in sich bergen, dass sie auch noch nach vollkommener Loslösung aus ihrem Verbande im Stande sind, aus sich heraus sich weiter zu entwickeln, sobald sie an einer anderen Stelle einen geeigneten Nährboden gefunden und sich festgesetzt haben.

Eine weitere Voraussetzung ist, dass sich von der Oberfläche der primären, aufgebrochenen Geschwulst überhaupt noch lebensfähige Zellen ablösen. *Bucher* hält dies für recht unwahrscheinlich, da die Ulceration eines oberflächlichen krebsigen Tumors der Ausdruck einer gewöhnlich mit weitgehender Zersetzung verbundenen Nekrose sei. Gewiss werden ja in vielen Fällen die meisten der abgetrennten Gebilde bereits abgestorben sein. Andererseits ist es aber auch leicht denkbar, dass bei dem Abfallen von Gewebsfetzen auch Zellen frei werden, die ihr Wachstums- und Entwicklungsvermögen noch in vollem Masse besitzen.

„Wo nun die Epithelzellen einen günstigen Boden finden und vascularisiertes Gewebe als Substrat antreffen, können sie sich ansiedeln und ihre Sonderexistenz weiter führen.“ *(Waldeyer.)* Diese Worte bewahren auch für die Implantation ihre Giltigkeit, es erwächst nur die Frage, welcher Vorgang sich abspielt, nachdem einzelne Zellen oder grössere Conglomerate von solchen irgendwo adhärent geworden sind. Man kann sich denken, dass das betroffene Gewebe in ähnlicher Weise auf solche Auflagerungen reagiert, wie es z. B. bei der Organisation von fribrinösen Exsudaten geschieht, das heisst, dass es denselben neugebildete Ge-

fässe entgegenschickt, welche die Zellen mit Ernährungsmaterial versorgen. *Erbse* meint, die Zellen könnten wohl auch zu Anfang darauf angewiesen sein, durch Diosmose dem umgebenden Gewebe die nötigen Stoffe zu entziehen.

Noch leichter verständlich werden diese Vorgänge, wenn wir annehmen, dass die Geschwulstkeime nicht selten vielleicht an Stellen haften bleiben, wo vorher oberflächliche Laesionen der Epitheldecke stattgefunden haben. Derartige leichte Defecte sind sicher an Schleimhäuten, die ja, besonders im Verdauungskanal, den mannigfachsten Schädigungen ausgesetzt sind, sehr häufig vorhanden.

Wir kommen also zu dem Resultate, dass die Entstehung von Carcinommetastasen durch directe Einimpfung von der Epitheldecke gewisser Organe her zuweilen wohl möglich erscheint. Genauere Untersuchungen haben ergeben, dass für viele Fälle eine andere ungezwungene Erklärung schlechthin undenkbar ist. So wird man z. B. diese Art der Metastasenbildung immer dann als wahrscheinlich annehmen dürfen, wenn im Anschluss an Ösophaguscarcinome nur im Magen secundäre Geschwulstknoten auftreten, besonders weil secundäre Carcinome der Magenschleimhaut ausserordentlich selten beobachtet werden, ohne dass ein Krebs einer weiter oben gelegenen Stelle des Digestionstractus bestanden hat.

Von vornherein unzweifelhaft ist eine Implantation bei den multiplen Krebseruptionen in der Bauchhöhle im Gefolge von Carcinomen intraabdomineller Organe, wobei nicht nur das Peritoneum ergriffen wird, sondern auch ein Organ, das einen besonderen Epithelüberzug besitzt, nämlich das Ovarium. Freilich sind hier die Verhältnisse für die zu verpflanzenden Geschwulstzellen günstiger gelagert, denn einmal sind dieselben in der Bauchhöhle nicht den Fährlichkeiten ausgesetzt wie beispielsweise längs der Schleimhaut des Darmes, und dann setzt die zarte plattzellige Serosa, die an Dicke dem Endothel gleichkommt, der Inoculation wohl nicht alzu grosse Schwierigkeiten

entgegen. Besonders bemerkenswert ist noch die Thatsache, dass sich diese secundären Knötchen mit Vorliebe an bestimmten Stellen und da namentlich sehr zahlreich vorfinden. Es sind solche Orte, wo die relativ grösste Ruhe herrscht — z. B. im kleinen Becken und an den darin befindlichen Organen — wo also die Carcinomkeime ungestört sind und sich am ehesten festsetzen können. Dieses Verhalten würde, wenn überhaupt noch ein Zweifel bestände, doch sehr zu Gunsten der Anschauung sprechen, dass ein Seminium von losgelösten Partikeln frei in der Peritonealhöhle ausgestreut wird.

Wie wir oben gesehen haben, muss auch bei den Lungenmetastasen nach Durchbruch eines Carcinoms in die Trachea die Implantation unbedingt zugegeben werden, wenn dieselben Verhältnisse vorliegen, wie in den von *Moxon* und *Erbse* beschriebenen Fällen, d. h. wenn ausschliesslich die unteren Lungenlappen befallen sind u. s. w., zumal auch hier, ähnlich wie bei der Dissemination in der Bauchhöhle, die geringe Dicke des Epithels der Lungenalveolen und die Möglichkeit, dass Fremdkörper in denselben längere Zeit liegen bleiben können, als begünstigende Momente gelten dürfen.

Wesentlich anders dagegen verhält es sich mit der Einpflanzung in die unverletzte Epidermis der äusseren Körperoberfläche, es sind auch nur sehr wenige Fälle der Art bekannt. Denn es ist nicht abzusehen, wie man sich vorstellen sollte, dass Zellen auf der mehrschichtigen Epidermis, deren oberste Zellagen zudem verhornt sind, haften und weiter wachsen sollten. Es liesse sich nur dann eine begreifliche Erklärung finden, wenn man annimmt, dass unter der Voraussetzung eines längere Zeit bestehenden innigen Contaktes von primär und secundär befallener Stelle — wie z. B. bei Carcinom der Mamma und der anliegenden Haut des Abdomens — durch die ständige Berührung des nässenden Geschwürs und den dadurch bedingten chronischen Reiz die gegenüberliegende Stelle wund

wird und dann der Einpflanzung ein Hinderniss nicht mehr im Wege steht. Auf diese Weise erklärt, würden überhaupt alle Contaktmetastasen an Wahrscheinlichkeit wesentlich gewinnen.

An dieser Stelle möchte ich auch der künstlichen Übertragung des Carcinoms Erwähnung tun. Versuche einer experimentellen Verpflanzung des Krebses sowohl von Mensch auf Tier als von Tier auf Tier wurden schon vielfach von einer grossen Zahl von Forschern angestellt, jedoch zumeist mit negativem Ergebnis. Der Unzahl misslungener Versuche stehen nur einige wenige positive Resultate gegenüber. *Bose* und *Vedel* übertrugen Teile eines Lippen- und Brustdrüsenkrebses und erzielten damit Krebsgeschwülste an Hunden. *Novinsky* verpflanzte von Hund auf Hund und sah in verschiedenen Fällen sich Tumoren entwickeln, welche dieselbe Structur hatten, wie das primäre Carcinom. Am bemerkenswertesten sind die Impfversuche *Hanau's*. Er übertrug Teile eines Cancroides der Vulva einer Ratte in die Tunica vaginalis testis anderer Ratten. Bei einer derselben entwickelte sich diffuser Krebs des Peritoneums und eine andere bekam zwei Tumoren, von denen wieder erfolgreich Partikel auf eine dritte Ratte verimpft wurden. Namentlich diese gelungenen Versuche von *Hanau* sind vollkommen einwandfrei.

Als Überimpfung im wahren Sinne kann man allerdings diese Experimente nicht bezeichnen, denn dabei wurden sicher nicht allein spezifische Krebselemente, d. h. Epithelien verpflanzt, sondern unvermeidlich auch Stroma und Teile des umgebenden gesunden Gewebes, und zwar in Wunden. Eine Einwachsung erfolgte eben dann nach denselben Gesetzen wie die Anheilung getrennter Stücke Epidermis, die bei der *Thiersch*'schen Transplantation verwertet wird. So können denn die gelungenen Transplantationsversuche beim Carcinom selbstverständlich nicht als Stütze für die Möglichkeit der Implantation dienen, sie bestätigen nur die Transplantationsfähigkeit des Krebsepithels.

Wohl aber ist die grosse Schwierigkeit der Übertragung des Carcinoms von Individuum auf Individuum, wenn man auch das häufige Misslingen beim Einbringen krebsigen Materials in den Peritonealraum oder bei der directen Injection in die Blutbahn in Betracht zieht, als Beweis anzusehen gegen die Theorie des Parasitismus beim Krebs. Denn wie leicht gelingt doch bei den infectiösen Geschwülsten selbst mit Spuren von Secret eine Überimpfung, während beim Carcinom lebensfähiges Gewebe verpflanzt werden muss.

Zum Schluss noch einige Worte über seltene Metastasen. Man bezeichnet als solche Metastasen in Organen, die wohl primär häufig vom Carcinom befallen werden, deren secundäre Erkrankung jedoch zu den Ausnahmen gehört. Nach einem Satze von *Virchow* bieten fast alle diejenigen Organe, welche eine grosse Neigung zu protopathischer Geschwulstbildung zeigen, eine sehr geringe Neigung zu metastatischer dar. Zu den seltenen Metastasen sind vor allem die Metastasen im Magen zu rechnen, der ja eines der am allerhäufigsten primär an Carcinom erkrankenden Organe ist. In der Litteratur finden sich folgende Fälle. *Török* und *Wittelshöfer:* 8 Fälle von Secundäraffection des Magens nach Mammacarcinom. *Grawitz*: 8 Fälle von secundärem Magenkrebs, viermal nach Ösophaguscarcinom, zweimal nach Mammacarcinom und je einmal nach Krebs des testis und krebsigem Unterschenkelgeschwür. *Kantorowicz:* Mammakrebs, der auf die Lungen übergriff und zur Allgemeincarcinose führte, dabei auch Metastasen im Magen und Darm unzweifelhaft auf dem Blutweg entstanden. *Sommerfeld*: Krebs der Brustdrüse mit Metastase im Magen. *Zahn:* Mammacarcinom mit Metastasen im Magen und in der Darmwand. Weiter teilt *Zahn* einen Fall von Carcinoma ovarii nach einem Brustkrebs mit. Nach *Zahn* fanden sich im Wiener pathalogischen Institut vom Jahre 1817—1879 bei 366 Fällen von Mammacarcinom Metastasen in inneren Organen und zwar 26mal in den Ovarien.

Ob freilich alle angeblichen seltenen Metastasen wirklich solche sind, mag dahingestellt sein, allzuweit wird man auch nicht gehen dürfen in der Erklärung eines Abhängigkeitsverhältnisses bei mehrfachen Krebseruptionen in einem Organismus. Es ist immerhin möglich, dass die Reihe der primär multiplen Carcinomen aus der Zahl dieser angeblich secundären noch einigen Zuwachs erhält.

Das Vorkommen multipler Primärkrebse ist eine erst in neuerer Zeit durch umfangreichere Arbeiten zur Genüge aufgeklärte Tatsache. Wohl sind in den Werken der älteren Autoren schon Andeutungen in dieser Richtung enthalten. So sagt *Rokitansky:* „Die Anzahl der in einem Individuum vorhandenen Krebse variiert vom solitären in irgend einem Organe bis zur fast allgemeinen Krebsproduction. Sehr oft sind sie in grosser Anzahl in sehr verschiedenen Organen zugegen, indem sie bald ursprünglich an mehreren Stellen zugleich entstanden, bald nacheinander sich allmälig oder rasch entwickelten und vervielfältigten.“ *Förster* bemerkt vom primären Carcinom, „dass es einfach, auf ein Organ als eine Geschwulst beschränkt oder vielfach sei, wenn in einem Organ oder in verschiedenen Organen mehrfache Geschwülste zugleich entstehen.“ Ähnlich sprachen sich andere Forscher aus. Doch darf man füglich annehmen, dass es sich dabei mehr um Vermutungen gehandelt hat, die allerdings dazu angethan waren, die Aufmerksamkeit eingehender auf diesen Punkt zu lenken.

Positivere Anhaltspunkte zu geben, blieb einer etwas späteren Zeit vorbehalten. Wie *Schimmelbusch* erwähnt, scheinen zum erstenmal genauere Angaben gemacht worden zu sein bei der ersten Sitzung des III. Congresses der deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Jahre 1874. Bei dieser Gelegenheit teilte *Volkmann* seine bekannten Beobachtungen über Teer- und Paraffinkrebs mit und wiess darauf hin, dass bei beiden Krebsarten die Neigung bestehe, multiple primäre Carcinomknoten zu erzeugen.

Mit der fortschreitenden Erkenntnis mehrten sich von nun an die Beobachtungen von mehrfachen Carcinomen, die eine gegenseitige Abhängigkeit nicht erkennen liessen, auch an anderen Organen, und es liegt jetzt eine ganz stattliche Reihe derartiger Fälle vor.

Man hat versucht, der leichteren Übersicht halber die verschiedenen Beobachtungen in Gruppen zu teilen, und zwar kann man nach dem Princip der Localisation der einzelnen Geschwülste unterscheiden: 1. Multiple Carcinome in demselben Organe, 2. Doppelseitige Carcinome in gleichartigen symetrischen Organen, und 3. Multiple Carcinome in verschiedenen Organen. Es lässt sich jedoch diese Einteilung nicht für alle vorkommenden Combinationen durchführen.

Auf der andern Seite haben auch die Anforderungen, die an selbständig entstandene Doppelkrebse zu stellen sind, mit der Zeit bestimmtere Formen angenommen. Im allgemeinen wird man als wirkliche primär multiple Carcinome nur solche betrachten dürfen, bei denen jede Art einer Übertragung vom Standorte des einen zu dem des anderen Krebses vollkommen auszuschliessen ist, ein Beweis der freilich zumeist erst nach genauester histologischer Untersuchung mit Sicherheit erbracht werden kann. Eine stricte Entscheidung, ob mehrfacher Primärkrebs vorliegt oder nicht, kann man nach *Billroth* dann treffen, wenn:

1. die Carcinome eine verschiedene histologische Structur haben,
2. wenn jedes histogenetisch vom Epithel seines Mutterbodens abzuleiten ist und
3. wenn jeder der ursprünglichen Herde seine eigenen Metastasen gemacht hat.

Einige wenige Fälle sind ja beschrieben worden, die allen drei Forderungen genügen — unter anderen ein Fall von *Fränkel*, betreffend ein Carcinom der Flexura coli dextra und ein zweites der linken Mamma, ersteres mit Metastasen in Lunge und Gehirn, letzteres mit solchen in

der Leber, dazu hatten noch beide Metastasen in der Schilddrüse — doch ist es unzweifelhaft, dass auch ohne diese Vorraussetzung wirkliche primäre Multiplicität bestehen kann. So hat *Bucher* mit Recht hervorgehoben, dass Punkt 1 und 3 fehlen können und trotzdem jedes der Carcinome autochton sein kann. Denn einmal ist es möglich, dass sich die gleiche Krebsart aus gleichem Muttergewebe an zwei verschiedenen Körperstellen gebildet hat, wie z. B. bei den multiplen Hautkrebsen, und zweitens können Metastasen überhaupt fehlen.

Bei der Betrachtung der mehrfachen Carcinome an demselben Organe kommen vor allem die multiplen Hautkrebse in Frage. Sie machen das weitaus grösste Contingent aller primär multiplen Krebse aus. Nach einer Zusammenstellung von *Schimmelbusch* gehören hierher: 1. Die Russkrebse, zuerst beobachtet von englischen Autoren. 2. Die multiple Krebsentwicklung auf der Basis des chronischen Paraffinekzems nach *Volkmann*. 3. Die Multiplicität bei den auf Xeroderma pigmentosum folgenden Carcinomen, beschrieben von *Kaposi*. 4. Die mehrfachen Krebse bei seniler Seborrhoe, von *Schuchhardt* hervorgehoben. *Bucher* fügt diesen vier Hauterkrankungen, auf deren Boden primär multiple Carcinome entstehen können, noch zwei weitere hinzu, die Arsenikkeratose und den Lupus. Er teilt einen bezüglichen Fall mit, bei dem sich im Anschluss an Lupus Carcinome der Oberlippe und am linken Nasenflügel entwickelt hatten, einen weiteren fand er in der Litteratur von *Volkmann* beschrieben.

Auch bei sonst ganz gesunder Haut kommen multiple Primärkrebse vor. *Schimmelbusch* hat zwei Fälle gesehen, einen Doppelkrebs im Nacken und unterhalb des Augenlides und einen am Ohr und an der Unterlippe. *Michelsohn* berichtet über zwei von *Bergmann* beobachtete Fälle: 1. Carcinome im Nacken und Gesicht, 2. Carcinome an der Stirn, am Jochbogen, an der Wange und am Kinn. *Nehrkorn* teilt drei in der Heidelberger Klinik beobachtete einwand-

freie Fälle mit. Der erste betrifft einen älteren Mann, bei dem sich nach und nach zwei kleine Krebsgeschwüre an der linken Schläfe entwickelt hatten. Nach der Excision erwiess sich das eine als verhornender Plattenepithelkrebs, das andere dagegen bot das Bild eines Matrix-Carcinoms. Im zweiten Fall bestanden Carcinome an der linken Schläfe, über dem Orbitalrand und hinter dem Ohr derselben Seite, von denen zwei verschiedenen histologischen Bau zeigten. Im dritten Fall fanden sich ein Cancroid der Ohrmuschel und daneben ein Oberlippenkrebs. Bei der mikroskopischen Untersuchung der extirpirten Geschwülste zeigte ersteres sich als verhornendes Epitheliom, letzterer als malignes Schweissdrüsenadenom. *Mandry* fand doppelseitige Hautkrebse auf dem Boden alter Unterschenkelgeschwüre und Cancroide beider Ohrmuscheln.

Bei der Revision der betreffenden Litteratur haben sich folgende Fälle von gleichzeitig bestehenden sicher primär multiplen Carcinomen sowohl in symetrischen, als in verschiedenen Organen ergeben.

Zunächst 7 von *Michelsohn* gesammelte. 1. *Kaufmann:* Krebsige Neubildung am linken oberen Augenlid von Talgdrüsen ausgehend und Cylinderepithelialcarcinom des Rectums. 2. *Winiwarter:* Carcinome beider Mammae und des Jejunums. 3. *Chiari*: Carcinom der Vulva und des Colon ascendens. 4. *Israel-Abesser:* Plattenepithelkrebs der Zunge und Cylinderepithelkrebs des Jejunums. 5. *Beck:* Plattenepithelkrebs des Uterus mit carcinomatöser Entartung der Lymphdrüsen der Ligamenta lata, daneben Cylinderepithelcarcinom der Flexura coli sinistra mit Metastasen im Netz. 6. *Küster:* Carcinome der rechten und linken Mamma, beide mit Lymphdrüsenmetastasen. 7. *Küster:* Krebs der rechten Mamma und Cancroid der Nase. 8. *Hausmann:* Doppelseitiger primärer Krebs der Nebennieren.

9.—14. *Hauser* fand unter 45 von ihm untersuchten Fällen von Magen- und Dickdarmcarcinomen nicht weniger als 6 histologisch sichere doppelte Primärkrebse. Davon

betrafen 3 Fälle mehrfache Magenkrebse, einer ein zweifaches Carcinom im Dickdarm und die beiden anderen Krebse in Magen und Darm.

Nun zwei von *Walter* veröffentlichte Fälle. 15. Zwei getrennte Krebsgeschwülste im Dünndarm. An beiden Krebsen liess sich ein continuierlicher, allmähliger Übergang der Schleimhautdrüsen in die krebsige Wucherung nachweisen, und in beiden wurde das Stroma ausschliesslich von dem auseinandergedrängten normalen Gewebe gebildet. 16. Plattenepithelkrebs des Ösophagus und Cylinderepithelkrebs des Magens. Ferner bespricht *Walter* die Beobachtungen von *Lubarsch, Bardenheuer* und *Hauser* über Combination multipler Darmpolypen mit Rectumkrebs, im ganzen 6 übereinstimmende Fälle.

Die vier folgenden Fälle sind einer Arbeit *Hausers* entnommen. 17. *Cordes:* Typischer adenomatöser Cylinderepithelkrebs des Magens mit Metastasen im Magen selbst, am Peritoneum und in den retroperitonealen Lymphdrüsen. Gleichzeitig bestand ein ulcerierter Plattenepithelkrebs des Fusses mit Infiltration der Inguinaldrüsen.

18. *Notthafft*: Drei kleine von der Schleimhaut ausgehende primäre Cylinderepithelkrebse im Ileum. In jedem Geschwulstknötchen fanden sich am Rande primär krebsig entartete Schleimhautdrüsen. 19. *Hammer:* Vier primäre polypöse Krebse von adenomatösem Bau im Dünndarm mit zahlreichen Metastasen in verschiedenen Organen. 20. *Bard:* Plattenepithelkrebs des Uterus bei gleichzeitigem Cylinderepithelkrebs des Pankreas. 21. Ein von *Bucher* beschriebener Fall: Ulceriertes circuläres und nach hinten perforiertes Carcinom des Colon descendens, daneben noch nicht ulceriertes Magencarcinom.

Gegenüber diesen gleichzeitig bestehenden Doppelerkrankungen liegt auch eine Anzahl von Beobachtungen vor, bei denen zeitlich getrennte primäre Carcinome in einem Körper zur Entwicklung kamen. Es ist ja auch denkbar, dass dasselbe Individuum noch einmal von Carcinom be-

fallen wird, wenn das erste durch Exstirpation definitiv zur Heilung gebracht wurde.

Die zweite Geschwulst kann nun entweder denselben Standort haben wie die erste, also in der Operationsnarbe oder in deren unmittelbarer Nähe, oder aber sie entsteht in grösserer Entfernung von der Narbe, unter Umständen sogar in einem anderen Organe. Erstere Kategorie umfasst die Fälle, welche den *Tiersch*'schen regionären Recidiven entsprechen, d. h. also dem Recidive im wahren Sinn des Wortes, im Gegensatz zu dem continuierlichen Recidive, bei dem ja eigentlich die Geschwulst gar nicht aufgehört hat zu existieren.

Die hier brauchbaren, über zeitlich verschiedenes Vorkommen mehrfach primärer Carcinome veröffentlichten Beobachtungen seien im Folgenden kurz angeführt. In allen Fällen war die erst entstandene Neubildung mit Erfolg operativ entfernt worden.

Winiwarter: 1. Unterlippencarcinom, 3 1/4 Jahre darnach beginnendes Epitheliom an der Glabella. 2. Carcinom der rechten Zungenhälfte, nach 13 Jahren Carcinom der Schleimhaut an der linken Seite der Mundhöhle. *Schimmelbusch:* Carcinom der Unterlippe, nach 17 Jahren Cancroid der Ohrmuschel. *Bucher:* Carcinom der zweiten Mamma 6 Jahre nach Amputation der ersten wegen Carcinom.

Acht weitere Fälle fand *Michelsohn. Schuh:* Zungencarcinom, nach 16 Jahren entwickelt sich ein Krebs in der Wangenschleimhaut bei vollkommenem Intactsein der Zunge. *Volkmann*: Cylinderepithelkrebs des Rectums, nach 7 Jahren Plattenepithelkrebs an der Narbe. *Hüter:* Carcinom an der Unterlippe, nach 20 Jahren entwickelte sich wiederum ein Carcinom an derselben Stelle. *Küster:* Rectalkrebs, 14 Jahre später Recidiv desselben. *Depres:* Cancroid der Unterlippe am rechten Mundwinkel, nach 8 Jahren Carcinom am linken Mundwinkel und mehrfache Carcinome der Gesichtshaut. *Böckel:* Krebs der Oberlippe, nach 11 Jahren Carcinom des Oberkiefers, entfernt von dem ursprünglichen Sitz des

Krebses. *Böckel:* Brustkrebs, nach 8 Jahren Uteruskrebs. *Bergmann:* Lippenkrebs, nach 20 Jahren Cancroid am linken Ohr.

Bei so langen Zwischenräumen ist der Gedanke, dass beide Geschwulsteruptionen mit einander in Zusammenhang stehen können, a priori auszuschliessen. Man müsste ja annehmen, dass der neue Tumor aus Teilen hervorgegangen wäre, die bei der Operation des ersten zurückgeblieben sind oder zur Zeit der Operation schon an den Standort der zweiten Erkrankung verschleppt waren und nun 10 und mehr Jahre lang latent im Körper gelegen hätten, was den Erfahrungen absolut widersprechen würde. Es ist demnach in Fällen wie den vorerwähnten, bei denen eine so lange recidivfreie Zeit zwischen dem Auftreten der beiden Erkrankungen liegt, jede einzelne derselben unzweifelhaft als primär aufzufassen.

Wenden wir uns zu der Frage, ob sich betreffs der Aetiologie der primär multiplen Carcinome irgend welche Anhaltspunkte gewinnen lassen, so lässt sich sagen, dass genauere Beobachtungen für einige Gruppen von mehrfachen Hautkrebsen in aetiologischer Hinsicht Aufklärung gebracht haben.

Wie wir oben gesehen haben, entwickelt sich eine Reihe von primär multiplen Epitheliomen gerne auf dem Boden gewisser chronischer Dermatitiden, wie Russ- und Paraffinekzem, seniler Seborrhoe, Xeroderma pigmentosum, Lupus und Arsenkeratose, also nicht aus gesunder Haut, sondern aus chronischen Veränderungen derselben. Daraus ist zu entnehmen, dass diese Hautanomalieen, die ja an vielen Stellen des Körpers zugleich vorhanden sind, unter Umständen ursächlich auf die multiple Krebsentwicklung einwirken. *Bucher* kommt zu dem Resultate, dass mehrfache primäre Krebsentwicklung da ist, wo ausgebreitete Erkrankungen vorliegen, welche erfahrungsgemäss gern oder stets in Krebs ausschlagen. Da solche Affectionen gewöhnlich ein grösseres Organ betreffen, kommt vor allem die

Haut in Frage. Unter welchen specielleren Bedingungen ein solches Übergehen in Carcinom stattfindet, ist uns freilich dunkel.

Ferner ist bei den multiplen Primärkrebsen der Haut zu berücksichtigen, auch bei denen ohne vorausgehende prädisponierende Erkrankung, dass Hautcarcinome überhaupt am allerhäufigsten sind und sich durch sehr langsamen Verlauf auszeichnen, welcher die Entstehung einer zweiten primären Neubildung gestattet.

Die zweitwichtigste Rolle spielen die multiplen Krebse im Tractus intestinalis. Dass sich hier solche zuweilen primär entwickeln, erscheint bei der ebenfalls kolossalen epithelbedeckten Oberfläche des Darmkanals keineswegs wunderbar. Warum sollten die Voraussetzungen, welche die Entstehung eines Carcinoms ermöglichen, mögen sie nun in Reizen oder vielleicht in irgend welchen Anomalieen bestehen, nicht auch einmal an verschiedenen Stellen vorhanden sein. Es existiert übrigens auch im Darme, analog den oben beschriebenen Erkrankungen der Haut, eine Veränderung, die Polyposis, welche den Boden für multiple primäre Krebse abgeben kann. Diese Thatsache wurde namentlich durch die Untersuchungen von *Hauser* und *Lubarsch* bekannt, welche Fälle von massenhafter Polypenbildung im Darmkanal mit Übergang in Krebs beobachteten. *Lubarsch* hält es für wahrscheinlich, dass es sich dabei um eine zahlreiche multiple Anlage von Primärkrebsen handelt.

Die geringere Häufigkeit mehrfacher primärer Carcinome in Magen und Darm erklärt sich einmal wohl aus der relativen Seltenheit der hier localisierten Krebse gegenüber den Hautcarcinomen. Dann ist auch bei dem bösartigen, schneller zum Tode führenden Verlauf ersterer die Gelegenheit zur Entwicklung eines zweiten Krebses meist nicht mehr vorhanden.

Walter kommt am Schlusse seiner Arbeit zu dem Ergebnis, „dass die Multiplicität von Carcinomen neben Krebszellimplantation zurückzuführen ist auf die Multipli-

cität von Reizen und auf die Multiplicität von Geschwulstanlagen.“ Dies würde natürlich im Wesentlichen ebenso von den mehrfachen Krebsen der Haut und des Intestinaltractus gelten wie von denjenigen in verschiedenen Organen. Im übrigen scheint ja eine gewisse Disposition naheliegend, besonders bei Doppelcarcinomen in Organsystemen und in den Fällen, bei welchen nach operativer Entfernung eines Krebses nach langen Jahren wieder ein solcher autochton an derselben Stelle auftritt.

Wenn also auch bei einigen Kategorieen betreffs der Genese grössere Klarheit herrscht, so ist uns doch im Allgemeinen die Aetiologie der primär multiplen Carcinome, wie die Aetiologie des Carcinoms überhaupt noch vollständig unbekannt.

Es möge nun die Beschreibung der zwei Fälle folgen, welche die Veranlassung zu vorliegender Arbeit gaben. In beiden handelte es sich um multiple Geschwülste. Die in Frage kommenden erkrankten Organe wurden genauestens mikroskopisch untersucht, um es möglich zu machen, sich bezüglich der Entstehung und des Abhängigkeitsverhältnisses der einzelnen Neubildungen ein sicheres Urteil zu verschaffen. Inwieweit die beidemale ziemlich complicierten Verhältnisse eine möglichst einfache und ungezwungene Erklärung zuliessen, wird sich im Folgenden zeigen.

I. Frau B. 24. J. gest. 14. VI. 1901.

Klinische Diagnose: Carcinoma ventriculi, Carcinoma vesicae felleae? Status post partum (Mensis IV).

Sectionsbericht. (15. VI. 1901.) Magenwände im Bereich der pars pylorica stark verdickt und verhärtet. Das grosse Netz erscheint von weissen derben Knoten und Infiltraten besetzt. Derbe Infiltration und Schwellung der periportalen, retrogastralen und retroperitonealen Lymphdrüsen. Die Drüsen umgeben das Duodenum und den Ductus choledochus und cysticus, an diesen Organen starke Stenosen bewirkend. Aus der Gallenblase, welche, prall gefüllt, um

4 cm den Leberrand überragt, lässt sich selbst bei starkem Druck keine Galle in den Darm auspressen. An der Unterfläche des linken Leberlappens eine 4 cm im Durchmesser haltende diffuse Geschwulst der Leber mit cavernösen dunkeln Bluträumen und dazwischen gelagerten grauweisslichen Massen. Sonst keine Geschwülste in der braun atrophischen Leber. Der aufgeschnittene Magen zeigt ein derbes weisses scirrhöses Infiltrat der Pylorusgegend mit starker Hypertrophie der Muscularis. Von hier aus zahllose flache Geschwülstchen und Knötchen nach dem Fundus hin zerstreut, die grösstenteils in der Submucosa, z. T. aber auch in der Schleimhaut selbst gelegen sind (Implantationen?). Ein Teil dieser flachen Secundärknötchen ist oberflächlich gangränös zerfallen. Das linke Ovarium halbfaustgross. Capsel verdickt. Von Ovarialgewebe wenig mehr vorhanden. Alles von verschieden grossen, z. T. confluierenden gelbweissen, elastisch-derben Knoten durchsetzt. Die linke Tube entsprechend der abdominalen Hälfte in ihrer ganzen Wandung diffus infiltriert, Lumen erweitert. Uterus vergrössert, weich. An der Placentarstelle festhaftende umfangreiche Gerinnsel. Brustorgane blieben ununtersucht.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Carcinoma ventriculi ad pylorum. Metastases glandularum retroperitonealium, portalium et omentalium. Stenosis ductus cystici, dilatatio vesicae felleae. Tumor ovarii sinistri. Tumor lobi sinistri hepatis. Infiltratio (carcinomatosa) tubae sinistrae. Status post abortum. Polypus fibrinosus hämatodes placentarius.

In diesem Falle handelt es sich also um einen zweifellos primären krebsigen Tumor der Pylorusgegend des Magens, welcher sich diffus innerhalb der Magenwände verbreitet hatte. Von den beobachteten Metastasen bei diesem Primärtumor erscheinen im Rahmen des Gewöhnlichen die krebsigen Intumescenzen der retrogastralen, periportalen und retroperitonealen Lymphdrüsen. Schon die Lebermetastase, welche ein isoliertes diffuses Infiltrat mit cavernöser

Erweiterung der Bluträume der Leber darstellte, erschien als etwas Besonderes, denn die Carcinommetastasen der Leber nach Magenkrebs pflegen auch in kleineren Eruptionen die Gestalt von umschriebenen Knoten darzubieten.

In unserem Falle ist ein mächtiges diffuses Infiltrat vorhanden. Noch bemerkenswerter war die kolossale Vergrösserung des linken Ovariums und das Geschwulstinfiltrat der linken Tube. Diese Organe konnten allerdings durch Eindringen von Krebszellen von der Bauchhöhle her inficirt worden sein, war ja doch auch das grosse Netz bereits vom Carcinom ausgiebig befallen. Derartige Implantationsmetastasen des Ovariums bei Magenkrebs sind denn auch in der Litteratur mehrfach beschrieben. Seltener kommen Tubenmetastasen durch Infection von der Bauchhöhle her zustande. Sehr auffallend war in dem ganzen anatomischen Bild schliesslich der im Protokoll erwähnte Placentarpolyp; musste doch durch eine genauere Untersuchung erst festgestellt werden, ob nicht etwa neben dem Magencarcinom eine Placentargeschwulst, ein Choriontumor z. B., und damit ein zweiter Primärtumor im Spiele wäre. Es wurden daher, um den Fall genauer zu analysieren, die Magengeschwulst mit den regionären Lymphdrüsenmetastasen, die Leber-, Ovarial- und Tubenmetastasen, sowie die Placentarstelle mikroskopisch untersucht. Technik: Müller Formol, Alcohol- und Paraffineinbettung. Hämatoxylin. Eosinfärbung und van Gieson.

Magen. Der genauere makroskopische Befund am Magen war folgender. Das ganze Organ war etwa auf den vierten Teil des normalen Umfangs geschrumpft und bildete mit den geschwellten regionären Lymphdrüsen eine zwei Mannsfaust grosse Geschwulstmasse. Der Pylorus stark stenosiert, die ganze Magenwand mit Ausnahme des eigentlichen Fundus stark infiltriert. Durch die Infiltration ist stellenweise eine Verdickung der Magenwand auf 1½ cm erreicht. Letzteres ist insbesondere am Pylorus der Fall, woselbst auch die Muscularis nicht nur krebsige Durch-

wachsungen, sondern auch bedeutende Hypertrophie erfahren hat. Der vorwiegend in der Submucosa wachsende Krebs hatte sich entlang der kleinen Curvatur auf die angrenzenden Teile der vorderen und hinteren Magenwand verbreitet. Nach dem Aufschneiden des Magens erschien demgemäss die Schleimhaut in hunderten von flachen rundlichen Buckeln vorgewölbt, aber nirgends, ausser am Pylorus, in ausgiebigerer Weise ulceriert.

Mikroskopisch erwies sich denn auch der Magenkrebs als eine Geschwulst von ganz diffusem Wachstum; besonders war die Schleimhaut und die Submucosa fast überall der Sitz einer derartig diffusen und reichlichen Durchsetzung mit Carcinomepithelien, wie es eigentlich einem Krebs gar nicht entspricht, sondern mehr dem Sarcom zukommt. Nur an einzelnen Stellen fanden sich richtige Krebsnester, d. h. deutlich in Lymphräumen liegende Haufen von Epithelien. Sowohl die Lymphgefässe der Mucosa und Submucosa wie der Muscularis und Serosa zeigten da und dort eine derartige epitheliale Erfüllung. Die reaktiven Erscheinungen seitens der Bindesubstanzgewebe des Magens waren auffallend gering, am deutlichsten trat in der Submucosa eine perivasculäre lymphoide Infiltration hervor. Auch die Muscularis war diffus von den Carcinomzellen durchwachsen. Am auffallendsten aber war die Verbreitung des Krebses in der Schleimhaut selbst, nicht nur weil hier alles von den normalen Structuren aufgelöst war und durch ein diffuses Krebsinfiltrat substituiert erschien; wobei — infolge des von der Submucosa erfolgenden Angriffs — die oberflächlichen Blutgefässe der Magenschleimhaut eine starke Ektasie erfuhren, sondern weil auch hier die Carcinomepithelien eine ganz eigenartige Beschaffenheit annahmen, indem ihr Protoplasma völlig durchsichtig wurde oder sich grosse durchsichtige Kugeln im Protoplasma ansammelten, welche den Kern zur Seite drängten und schüsselförmig aushöhlten. Diese letzteren Bilder konnten nicht anders als im Sinne einer schleimigen Meta-

morphose gedeutet werden. Was die sonstige Beschaffenheit der Carcinomzellen anlangte, so waren sie von äusserst variabler Gestalt und Grösse, meist protoplasmareich, die Kerne bläschenförmig, gross, hie und da in Abschnürung begriffen; viel häufiger wurden jedoch indirecte Kernteilungsfiguren beobachtet. Bemerkenswert war, dass in den Krebszellenhaufen, welche in Lymphgefässen lagen, an verschiedenen Stellen, wenn auch im ganzen nicht häufig, durch intercelluläre Raumbildung (wahrscheinlich durch Secretion) wenigstens ein Anlauf zur Bildung drüsiger Lumina genommen wurde. Auch hierbei wurden wieder die blasig degenerierten Epithelien gesehen. Andere Präparate, welche einen sagittalen Durchschnitt durch die ganze Pylorusgegend und durch sämtliche Schichten der Magenwand darstellten, zeigten die erwähnte schleimige Degeneration in noch höherem Grade, hier war stellenweise wirklich das Bild des Gallertkrebses erreicht, indem die erweiterten Lymphgefässe nur noch Reste von erhaltenen Epithelien aufwiesen, im übrigen aber ganz mit einer schleimigen Masse ausgefüllt waren.

Lymphdrüsen. Die regionären Lymphdrüsen wurden ebenfalls mikroskopisch untersucht. Man fand hier ein Carcinom mit deutlich alveolärer Structur und reichlichem neugebildeten Stroma. Vom Lymphdrüsengewebe selbst war in den einzelnen Drüsen nur wenig mehr vorhanden. Die Krebsinfiltration setzte sich über die Lymphdrüsenkapsel hinaus fort und verbreitete sich im periglandulären Gewebe. Die Krebsnester waren meist solid, einige zeigten aber die schon beim Magen beschriebene rudimentäre Lumenbildung. Die vorhin erwähnte schleimige Degeneration der Krebsepithelien war da und dort ebenfalls ausgeprägt, im ganzen aber viel weniger deutlich hervortretend als im Magen. Auch Mitosen waren nicht so häufig wie in der Magengeschwulst zu finden, dagegen Kernfragmentationen relativ häufig.

Leber. Entsprechend dem makroskopischen Bilde erscheinen an der Stelle des Geschwulstinfiltrats die Leber-

capillaren erweitert und vielfach zerrissen, sodass umfangreiche Blutungen vorhanden sind. Von gesundem Lebergewebe ist nichts mehr erhalten. Grosse polymorphe Epithelzellen durchsetzen diffus das durchblutete und in nekrotischem Zerfall begriffene Lebergewebe. Stellenweise trifft man die Krebszellen in Blutgefässen (Lebercapillaren) oder in den Lymphgefässen der Glisson'schen Kapsel an. In letzterer sind die Carcinomepithelien nicht selten blasig gequollen, rundlich von Gestalt, die Kerne in Fragmentation begriffen und vielfach in völliger Auflösung zu unregelmässigen Haufen feiner Chromatinkörner. Das Protoplasma solcher Zellen ist fein vacuolär und geht schliesslich mit den Kernen völlig zu Grunde, wie denn überhaupt die Zerfallsvorgänge im Krebsparenchym ganz ausserordentlich hochgradige sind. In die zerfallenen Geschwulstpartieen sind an vielen Stellen massenhaft Leucocyten eingewandert, welche aber ebenfalls durch Karyorrhexis vielfach zu Grunde gehen. Hervorzuheben ist ferner noch eine ausgedehnte Thrombose der Bluträume der Leber innerhalb des Krebsinfiltrats. Es wurde darauf geachtet, ob die Epithelmassen in der Leber etwa Ähnlichkeit darböten mit syncytiumartigen Gebilden, da ja auch die Frage in Erwägung gezogen werden musste, ob die Lebergeschwulst nicht eine Metastase eines Choriontumors wäre. Charakteristische zusammenhängende syncytiale Massen wurden aber nicht gefunden, dagegen fiel an den Kernen der Carcinomzellen die starke Neigung zur Abschnürung auf, was zur Folge hatte, dass viele zweikernige, gelapptkernige und (wenn auch seltener) mehrkernige Zellindividuen vorkamen. Dieser Neigung zur direkten Zerschnürung der Kerne entsprach es, dass sichere Mitosen in diesem Lebertumor nicht gefunden wurden.

Placentarpolyp. Derselbe stellte sich dar als eine Anhäufung von Blut und Fibrin auf der Oberfläche der Uteruswand, in welch letzterer die Gefässe alle stark erweitert und mit Thromben erfüllt waren. In den ober-

flächlichen Partieen der Uteruswand war obendrein eine kolossale Überschwemmung mit polymorphkernigen Leucocyten vorhanden. Das Interessanteste war jedoch die Anwesenheit von grossen vielgestaltigen Epithelzellen mit starker Fragmentierung der Kerne, Epithelzellen, welche den in der Leber gefundenen ihrer ganzen Beschaffenheit nach sehr glichen. Nur fanden sich hier in der Uteruswand mehr vielkernige Protoplasmamassen, syncytiumartig, wie sie in den malignen Choriongeschwülsten vorzukommen pflegen. Mitosen liessen sich auch in diesen Epithelmassen nicht mit Sicherheit nachweisen. Die Zellen finden sich zwischen den glatten Muscelfasern des Uterus, diffus infiltrierend, andererseits aber auch innerhalb von Blutgefässen vor. In den letzteren werden auch hellkernige Epithelzellen angetroffen, die mit den *Langhans*'schen Zellen der Choriongeschwülste verglichen werden konnten; jedoch zeigten auch diese Zellen Kernfragmentation und keine Mitosen. In den tieferen Schichten der Uteruswand wurden die genannten Zellen nicht angetroffen, sie infiltrierten lediglich das superficielle Viertel der Uteruswand.

Tube. In den Tubenpräparaten erscheint die Tubenlichtung stark erweitert. Die Zotten der Tubenschleimhaut sind alle verbreitert, jedoch zum grössten Teil mit Epithel bedeckt, jedenfalls geht nirgends von dem Epithel der Tuben eine Wucherung aus. Die Gefässe der Submucosa und der Mesosalpinx sind stark erweitert, so dass ein fast cavernöser Charakter hervortritt. Besonders stark sind auch alle Lymphgefässe dilatiert, welche noch obendrein zum Teil durchblutet sind. Venen und Lymphgefässe sind vollgestopft mit verschieden grossen rundlichen und polymorphen Epithelzellen, die zum Teil Fragmentation der Kerne aufweisen, zum Teil aber auch Mitosen zeigen. Auch die Zotten der Tubenschleimhaut sind von denselben Zellen durchsetzt und dadurch ebenso stark verbreitert; hier liegen die Zellen in den Gewebsspalten und in kleinen Lymphgefässen. Interessant sind die regressiven Metamorphosen an den Ge-

schwulstzellen, die sich in ähnlicher Weise abspielen wie in der Leber. Insbesondere fällt wieder der feinkörnige Kernzerfall auf und die vacuoläre Degeneration des Protoplasmas; an den grösseren Krebskörpern tritt zwischen den Epithelzellen eine blassblau gefärbte, anscheinend schleimige Masse hervor, in welcher sich die Krebszellen schliesslich völlig auflösen.

Ovarium. Das Ovarial-Stroma ist diffus durchsetzt von Carcinomzellen, welche sich ausserdem auch in Lymph- und Blutgefässen wiederfinden. Die das Stroma diffus infiltrierenden Zellen sind fast alle zerfallen, die Kerne in Chromatinkörnerhaufen verwandelt, das Protoplasma ebenfalls aufgelöst, und es findet sich an dessen Stelle die oben erwähnte blassblaue schleimige Masse, welche alle Interstitien des Ovarialstromas infiltriert. Letzteres ist bedeutend vermehrt und reich an jungen Spindelzellen. Soweit die Carcinomzellen noch erhalten sind, zeigen sie sich als polymorphe Epithelien mit bläschenförmigen, häufig fragmentierten Kernen; auch Mitosen sind vorhanden und darunter massenhaft pathologische und degenerierte Formen.

Nach diesen Befunden besteht grosse Übereinstimmung in der Beschaffenheit der Geschwulstzellen, sowohl in dem Lebertumor, als in den Geschwulstinfiltraten des Ovariums und der Tube. Die Zellen waren in diesen drei Organen durch ihre Grösse, ihre Polymorphie, ihre Neigung zur Fragmentation sowie durch gleichartige rückläufige Metamorphosen ausgezeichnet, welch letztere insbesondere durch die charakteristische Auflösung der Kerne und durch das Auftreten eines schleimigen Degenerationsproductes bemerkenswert erschienen. Was die Mitosen anlangt, so wurden solche in Ovarium und Tube reichlich neben directen Kernteilungen gefunden. In der Leber dagegen gelang es nicht, Mitosen mit Sicherheit zu sehen; hier herrschten die directen Fragmentationen vor. Es mag das wohl daran liegen, dass in dem Lebertumor bereits weitgehender hämorrhagisch-nekrotischer Zerfall, verbunden mit massenhafter Leuco-

cyteninfiltration, vorhanden war, dass also frischere Eruptionen der Geschwulst nicht zur Untersuchung gelangen konnten. Dieser Umstand würde mit der Ansicht einiger Autoren übereinstimmen, welche die directe Fragmentation als den Ausdruck der letzten Kraftanstrengung der Zellen zur Vermehrung vor dem Untergang angesehen wissen wollen. Am auffallendsten war der Befund an der Placentarstelle. Die infiltrierenden Epithelzellen, die auch hier, wie in der Leber, in Tube und Ovarium, sowohl in Blut- als in Lymphgefässen anzutreffen waren, zeigten ganz besonders die Neigung zur Fragmentation der Kerne, sodass nicht selten mehrkernige syncytiumartige Protoplasmamassen hervortraten; auch fehlten im Uterus die für die andern Organe beschriebenen, so sehr charakteristischen degenerativen Erscheinungen an den Zellen. Ähnlich wie in der Leber konnten auch in den Geschwulstinfiltraten der Uteruswand indirecte Kernteilungen bezw. mitotische Figuren nicht sicher nachgewiesen werden. Diese Verhältnisse legten, wie oben schon angedeutet, den Gedanken nahe, dass an der Placentarstelle eine selbstständige Geschwulstbildung zustande gekommen wäre, die dann vom Chorionepithel hätte abgeleitet werden müssen. Bei der im allgemeinen vorhandenen Übereinstimmung der Zellen in den Geschwulsteruptionen der Uteruswand mit denen der andern Organe und bei den doch nur ganz entfernten morphologischen Beziehungen, welche die Bilder an der Placentarstelle mit denen des malignen Choriontumors darboten, möchten wir dem Gedanken nicht allzu viel Raum geben, dass die Geschwulst im Uterus unabhängig und selbstständig sei. Wir hätten demnach alle Tumorbildungen in diesem Falle als abhängig zu bezeichnen von dem primären Magentumor, welcher als einzige, zweifellos primäre Geschwulst aufzufassen ist.

Die Wege zu enthüllen, welche der Magentumor auf seiner Wanderung nach den andern Organen hin eingeschlagen hatte, dürfte allerdings keine leichte Aufgabe sein.

Verhältnismässig einfach erklären sich die regionären, auf dem Lymphweg entstandenen Geschwülste der portalen, retrogastralen und retroperitonealen Lymphdrüsen. Wie schon oben erwähnt, könnte man die Tumoren des linken Ovariums und der Tube auf Implantation beziehen. Sogar die Geschwulstbildung an der Placentarstelle kann vielleicht durch Implantation entstanden gedacht werden, doch würden sich hier schon einige Schwierigkeiten für diese Annahme bieten. Die Lebergeschwulst würde nach dem bekannten Schema durch die Pfortader vermittelt worden sein. Dass keine umschriebenen Knoten in der Leber gebildet wurden, könnte auf den in diesem Falle exquisit infiltrativen Charakter des Wachstums der Geschwulst bezogen werden, das ja auch in dem primären Magentumor zum Ausdruck kam. Wollte man aber die Möglichkeit einer Implantation nicht in dieser Ausdehnung zugeben, so bliebe noch die Frage der retrograden Lymphgefässmetastase oder der capillaren Embolie zu discutieren. Die retroperitonealen Lymphdrüsen waren ja in ausgedehntem Masse erkrankt und wenn auch der Ductus thoracicus frei war, so wäre doch die Entwicklung retrograder Strömungen in den Lymphgefässen nach dem Becken hin denkbar. Es darf aber nicht übersehen werden, dass im Ovarium, in Tube und in Uteruswand die Krebsmassen reichlich auch in Blutgefässen angetroffen wurden; für eine retrograde Embolie in Venen war aber nach der ganzen Lage der Dinge ein Grund nicht vorhanden. So bliebe schliesslich nur die capillare Embolie übrig, die, da das Foramen ovale geschlossen war, nur nach Passierung der Geschwulstzellen durch den Capillarkreislauf der Lunge hätte zustande kommen können. Die besondere Bevorzugung der Genitalregion bei einer derartigen Form der Metastase würde sich ungezwungen erklären lassen durch die gleichzeitig bestehende Schwangerschaft. Immerhin wäre auffallend die einseitige Beschränkung der Metastase auf das eine Ovarium, ein Moment, das allerdings auch bei der Annahme einer Implantation von der Bauchhöhle her noch

einer besonderen Erklärung bedürftig wäre. Zwischen diesen beiden Möglichkeiten hätte man also in diesem Falle zu entscheiden. Für beide lassen sich Gründe und Gegengründe anführen und wir lassen daher diese Frage, weil sie eben nicht strikte zu entscheiden ist, offen. Ein nicht uninteressanter letzter Hinweis möge die Betrachtung über diesen compliciert gelagerten Fall von secundärer Geschwulst-Multiplicität schliessen, ein Hinweis, welcher die Beziehungen berührt, die möglicherweise zwischen der secundären Geschwulsteruption an der Placentarstelle und dem eingetretenen Abortus besteht.

II. Barbara H. 66 J. gest. 12. V. 1902.

Klinische Diagnose: Struma maligna, Trachealstenose (auch des retrosternalen Teiles) Tracheotomie. Myodegeneratio cordis. Pneumonia incipiens (?)

Sectionsbericht. 14. V. 1902. Rechtsseitig am Halse eine zum Teil vernähte Operationswunde, in deren Bereich die eröffnete Trachea freiliegt. Beim Versuch, das Sternum abzupräparieren, trifft man auf einen schmutzig-rosa gefärbten, total erweichten Tumor, der auf dem Herzbeutel liegt und links seitlich auf die Lungenpleura übergreift. Mit dem Knochen besteht kein Zusammenhang. Die rechte Lunge nirgends verwachsen, zeigt kleinere und grössere weissliche Knoten unter der Pleura. Bei weiterer Präparation zeigt sich, dass der eben erörterte substernale Tumor sich nach oben ins Mediastinum fortsetzt und in einen (unterhalb des Sternalansatzes der ersten Rippe) links gelegenen faustgrossen Tumor des Mediastinums übergeht. Die linke Lunge zeigt Verwachsungen der Pleura in der Höhe der 4.—8. Rippe an der Stelle eines von der Lunge her durchgebrochenen mächtigen Geschwulstknotens. An der rechten Halsseite ist die Vena jugularis von Geschwulstmassen umgeben und zum Teil durch dieselben stark comprimiert. Auch links trifft man auf einige den Larynx comprimierende Geschwulstknoten, die teilweise dem Durchbruch in die Vene nahe sind. In den Jugularvenen, be-

sonders rechts, sind Fibringerinnsel, die sich continuierlich ins rechte Herz fortsetzen. Herz kolossal vergrössert und erweitert, rechter Ventrikel beherrscht die Vorderfläche des Herzens und beteiligt sich an dessen Spitze. Herzwände mächtig verdickt. Die Höhle des rechten Herzens ganz mit grossen Speckklumpen ausgefüllt. Foramen ovale offen. In der Vena jugularis dextra finden sich in der Intima kleine flache Geschwulstknötchen. Beim Versuch, die rechte Lunge herauszunehmen, zeigt sich die ganze Pleurahöhle, besonders zwischen Zwerchfell und Lungenbasis, von einer graurötlichen zerfliessendweichen Geschwulst eingenommen. Schleimhaut über dem Kehleingang ödematös. Trachea mässig seitlich comprimiert, Schleimhaut der Trachea stark gerötet und von croupösen Exsudaten bedeckt. In den Lungen massenhaft Geschwulstknoten. Die vorerwähnten Knoten liegen alle subpleural. Unterlappen der rechten Lunge durch die in der Pleurahöhle gelegene Geschwulst comprimiert; starkes Ödem. Bedeutende Cyanose beider Lungen. Herzfleisch blassbraun und gelblich gestreift (fettige Degeneration). Bei der Section der Bauchhöhle wird am oberen Pol der linken Nebenniere ein kleinfaustgrosser, gegen die Umgebung scharf abgesetzter Tumor von gelblich fettiger Beschaffenheit, sehr gefässreich, entdeckt. Der Tumor hat noch die Form der Nebenniere respektiert. Eine ganz ähnlich aussehende kleine Geschwulst liegt in nächster Nähe des Haupttumors. Noch weitere, offenbar Lymphdrüsen angehörige Geschwülste finden sich in der Umgebung. In der rechten Niere einige weisse Knötchen in der Marksubstanz. Rechte Nebenniere ebenso erkrankt wie linke. In der Leberkapsel findet sich ein kleines Fibrom; Leber zeigt gelbbräunliche Acini. Uterus und Adnexe zeigen vielfache Verwachsungen. Ligamenta lata und der ganze Uterus übersät mit kleinen und grossen Fibromen. An der Innenseite des linken Oberschenkels findet sich ein kirschgrosses Papillom.

Pathologisch anatomische Diagnose. Status post exstirpationem partialem tumoris maligni glandulae

thyreoideae. Tracheotomia. Tumores regionis colli lateris utriusque cum compressione et infiltratione neoplasmatica venarum jugularium. Tumores mediastini. Tumor magnus pleurae sinistrae cum compressione lobi inferioris pulmonis sinistri. Tumores metastatici multiplices pulmonis utriusque. Oedema et cyanosis pulmonum. Pleuritis adhaesiva circumscripta sinistra. Hypertrophia ventriculi dextri cordis, foramen ovale apertum, myodegeneratio adiposa cordis. Tumor glandulae suprarenalis utriusque cum intumescentia neoplasmatica glandularum lymph. regionar. Hepar adiposum. Fibroma capsulae hepatis. Tumores parvuli (metastatici? Fibromata?) renis dextri. Pelveoperitonitis adhaesiva. Fibromata multiplicia ligamenti lati et uteri. Papilloma cutis regionis femoralis sinistrae.

Wir hatten es also zunächst mit einem malignen Tumor der Schilddrüse zu tun, welcher regionäre Lymphdrüsenmetastasen gesetzt hatte. Der Schilddrüsentumor war grösstenteils exstirpiert, doch fanden sich noch Tumormassen, welche vorwiegend den Halslymphdrüsen beiderseits angehörten, aber auch eine diffuse Infiltration der nächsten Umgebung der Vena jug. auf beiden Seiten verursacht hatten. Metastatische Tumoren, welche ebenfalls als Lymphdrüsentumoren angesprochen werden mussten, fanden sich im Mediastinum, mit diesen hing zusammen eine mächtige Tumormasse, welche in der linken Pleura sass. Ausserdem fanden sich multiple metastatische Tumoren in beiden Lungen. All diese bisher erwähnten Geschwülste konnten ungezwungen als Metastasen des Schilddrüsentumors aufgefasst werden, als Metastasen, die teils auf dem Lymphwege, teils auf dem Blutwege durch Vermittlung der Venen und des rechten Herzens entstanden waren. Der Pleuratumor kann erklärt werden entweder durch continuierliche Verbreitung der Geschwulst von den erkrankten mediastinalen Lymphdrüsen her oder durch Durchbruch der Blutgefässmetastasen der Lunge nach dem Pleuraraum hin.

Sehr eigenartig und zunächst als selbstständig erschienen die knotigen Tumoren in beiden Nebennieren. Da in der Umgebung dieser Organe die retroperitonealen Lymphdrüsen blastomatös erkrankt waren, imponierten die Nebennierentumoren noch mehr als selbstständige Gebilde, indem man versucht war, die Lymphdrüsentumoren als regionäre, auf dem Lymphweg zustande gekommene Metastasen anzusehen, ausgehend von den Geschwülsten der Nebennieren. Die Nierengeschwülstchen, die wir zunächst als Fibrome ansahen und die sich auch bei mikroskopischer Untersuchung als solche herausstellen, das kleine Fibrom der Leberkapsel, die multiplen Fibrome des Uterus und des Ligamentum latum und das grosse Papillom der Haut, das waren alles Tumoren, die als selbstständig angesehen werden mussten. So lag also zunächst ein Fall von ausgesprochener primärer Geschwulstmultiplicität vor und es waren eigentlich nur noch die Nebennierengeschwülste und die Tumoren der retroperitonealen Lymphdrüsen einer besonderen Erörterung wert, es wäre zu entscheiden, ob sie in einem Abhängigkeitsverhältnis zu der offenbar primären malignen Schilddrüsengeschwulst stehen oder nicht. Zu diesem Zwecke wurden die betreffenden Organe der mikroskopischen Untersuchung unterworfen.

Die Schildrüsengeschwulst, soweit noch Teile nach der Operation zurückgeblieben waren, präsentierte sich als ein grosszelliges Sarcom, welches aus vielgestaltigen protoplasmareichen Zellen bestand, deren Kerne hell granuliert, fast bläschenförmig waren und die verschiedenste Grösse darboten; auch förmliche Riesenkerne kamen vor. Indirecte Kernteilungen fanden sich neben directen Fragmentierungen, durch welch' letztere mehrkernige Zellindividuen entstanden. Man traf die Zellen auch in Blut- und Lymphgefässen an; im übrigen trat ein exquisit infiltratives Wachstum des Geschwulstgewebes überall zu Tage. Die Neubildung war gefäsreich, an vielen Stellen hämorrhagisch und neigte zu weitgehendem nekrotischen Zerfall. Grosse Gebiete der

Geschwulst waren total nekrotisch. Das Wachstum ging einher mit einer massenhaften Überschwemmung der Gewebe durch Lymphocyten und Leucocyten. Wie schon erwähnt, waren die Zellen vielgestaltig, aber doch im allgemeinen mehr in die Länge gestreckt, vielfach auch wirklich spindlich. In manchen Partien trat eine deutliche Anordnung um junge neugebildete Gefässe hervor.

In den regionären Lymphdrüsenmetastasen am Halse hatte die Geschwulst genau dasselbe Aussehen. Hier war der nekrotische Zerfall ganz besonders ausgebildet. Im Halsbindegewebe fanden sich sowohl in Lymph- als in Blutgefässen Geschwulstzellen vor; in letzteren traten Thromben auf, die gelegentlich so reich an Leucocyten waren, dass die ebenfalls vorhandenen Zellen des Tumors ganz davon bedeckt wurden.

Ganz in gleicher Weise wie die bisher beschriebenen Geschwülste verhielten sich die Lungen und Mediastinaltumoren.

Die Geschwulstknoten der Nebennieren boten ebenso wie die der Schilddrüse einen sarcomartigen Habitus dar, jedoch war die Zellform, beziehungsweise die Beschaffenheit von Kernen und Protoplasma eine von dem Schilddrüsentumor differente. Die Kerne der Tumorzellen in den Nebennieren erschienen meist etwas dunkel granuliert und waren von noch viel unregelmässigerer Grösse als dies in dem Schilddrüsentumor schon der Fall war; auch die Fragmentation der Kerne war reichlicher. An einzelnen Stellen waren dadurch syncytiumartige mehrkernige Protoplasmamassen entstanden. Weiter war das Protoplasma dichter und auch die Gestalt der Zellen eine ganz willkürliche und unregelmässige und nicht wie in dem Schilddrüsentumor eine vorwiegend in die Länge gezogene oder spindliche. Im übrigen aber trat derselbe Gefässreichtum, dieselbe Neigung zu nekrotischem Zerfall hervor wie in dem Tumor der Schilddrüse. Das Verhältnis der Nebennierentumoren zur Nebenniere selbst zeigte einen so deutlichen Gegensatz

der Gewebe, dass von einer histogenetischen Ableitung der Nebennierengeschwülste von dem normalen Nebennierengewebe nicht die Rede sein konnte. Die kleineren Knoten setzten sich scharf gegen die Nebennierensubstanz ab. An der Peripherie der Knoten wurde durch Einwachsen der Geschwulst in das normale Nebennierengewebe letzteres aufgelöst und zerstört.

Die retroperitonealen Lymphdrüsenmetastasen zeigten wieder Zellformen, welche denen der Schilddrüsengeschwulst ziemlich genau glichen.

Nach diesem Befund müssen also trotz der geringfügigen Differenzen auch die Nebennierentumoren und die retroperitonealen Lymphdrüsengeschwülste als von dem primären Schilddrüsensarcom abhängig angesehen werden. Wie die Nebennierenmetastasen zustande kamen, dafür lassen sich zweierlei Wege angeben. Einmal auf dem Blutwege, indem entweder in dem durch das in unserem Falle offene Foramen ovale Geschwulstkeime aus dem rechten Herzen direct in das linke gelangten und von da in die Nebennierenarterien embolisiert wurden, oder indem der Weg ins linke Herz durch Vermittlung des kleinen Kreislaufs gewonnen wurde: Capillarembolie kommt hier gar nicht in Frage, da ja massenhaft Lungenmetastasen vorhanden waren, und von diesen aus eine Verschleppung in die Lungenvenen und damit ins linke Herz stattfinden konnte. Immerhin wäre es aber doch merkwürdig, dass, falls die Verbreitung in dieser Weise vor sich gegangen wäre, im ganzen grossen Kreislauf nur die beiden Nebennieren von der Geschwulstembolie befallen wurden. Eine andere Möglichkeit der Verschleppung in die Nebennieren wäre auf dem Lymphweg gegeben und zwar in retrogradem Sinne. Da die gesamten mediastinalen Lymphdrüsen metastatisch erkrankt waren, wäre eine rückläufige Ausbreitung nach den retroperitonealen Lymphdrüsen denkbar und von diesen aus eine retrograde Verschleppung nach den Lymphgefässen der Nebenniere hin. Es ist hiezu bloss die An-

nahme einer Verstopfung des ductus thoracicus nötig. In unserem Falle war derselbe nicht geschwulstmässig erkrankt, aber es wäre doch, wie auch in anderen Fällen, denkbar, dass seine Einmündung in die Vene wenigstens vorübergehend durch kreisende Geschwulstpartikel verlegt gewesen wäre. Drittens müsste man angesichts der Nebennierentumoren auch an eine retrograde Venenembolie denken, mit Hilfe welcher vom rechten Herzen aus eine Verschleppung in die Nebennierenvenen hätte zustande kommen können. Ein sicherer Entscheid nach irgend einer Seite hin ist natürlich nicht möglich.

So würden also in diesem Falle zusammengehören: Das primäre Schilddrüsensarcom, die Metastasen in den Lymphdrüsen des Halses und Mediastinums, die retroperitonealen Lymphdrüsentumoren, die Tumoren der Lunge, Pleura und der Nebennieren. Unabhängig vom Schilddrüsensarcom und selbstständig für sich bestehen die kleinen Fibrome der Leberkapsel, der Nieren und die vulgären Fibrome der inneren Genitalien und das Papillom der Haut, welches sich als melanotischer, papillärer Nävus bei der mikroskopischen Untersuchung erwies. Es liegt also ein complicierter Fall von primärer und secundärer Multiplicität von Geschwülsten vor.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Privatdozenten Dr. Borst für die Überlassung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung bei der Ausarbeitung desselben, sowie meinem verehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Ritter v. Rindfleisch für die gütige Übernahme des Referates meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

Birch-Hirschfeld, Allgemeine pathalogische Anatomie.

Winkler, Beteiligung der Lymphgefässe an der Metastase- Virch. Arch. Bd. 151. Suppl. 1898.

Waldeyer, Virch. Arch. Bd. 41.

Recklinghausen, Handbuch der Pathologie des Kreislaufs u. s. w

Goldmann, Verbreitungswege bösartiger Geschwülste. Bruns Beitr. z. klin. Chir. Bd. 18. 1897.

Virchow, Die krankhaften Geschwülste I. S. 55. 1863.

Kantorowicz, Pathogenese der allgemeinen Carcinomatose u. s. w. Centralbl. f. allg. Path. und path. Anatomie B. IV. 1893.

Schweppe, Diss. Göttingen 1890.

Müller, Goldmann w. o.

Bergmann, D. med. Wochenschr. Nr. 45. 1887.

Schuette, Ein Beitrag zu der Lehre von den Krebsmetastasen. Diss. Leipzig 1898.

Klebs, Handbuch der path. Anat. I. 1869.

Fütterer, Über die Ätiologie des Carcinoms. Bergmann, Wiesbaden 1901.

Zahn, Über Geschwulstmetastasen. Virch. Arch. Bd. 117. 1889.

Moxon, Transactions of the path. Society of London. Vol. XX.

Erbse, Über die Entwicklung secundärer Carcinome durch Implantation. Diss. Halle 1884.

Waldeyer, Über den Krebs. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. Nr. 33. 1872.

Bucher, Beiträge zur Lehre vom Carcinom. Zur Casuistik und Beurteilung der multiplen Carcinome. Ziegler's Beiträge Bd. 14. 1893.

Bose und Vedel, Presse med. Paris V. I. 1898.

Novinsky, Centralbl. f. d. med. Wiss. Bd. 14. 1876.

Hanau, Arch. f. klin. Chir. Nr. 39. 1889.

Török und Wittelshöfer, Statistik der Mammacarcinome. Arch. f. klin. Chir. Band 25. 1880.

Grawitz, Virch. Arch. Bd. 86. 1881.

Sommerfeld, Über den Krebs der Brustdrüse und seine Metastasen. Diss. Berlin. 1878.
Rokitansky, Lehrbuch der path. Anatomie. I. 1855. S. 255.
Förster, Lehrbuch der path. Anatomie 1862. S. 98.
Schimmelbusch, Über multiples Auftreten primärer Carcinome, Arch. f. klin. Chir. Bd. 39. 1890.
Billroth, Allg. chir. Pathologie und Therapie. 1889. S. 908.
Fränkel, Münchner med. Wochenschr. Nr. 4. 1901.
Michelsohn, Zur Multiplicität der primären Carcinome. Diss. Berlin 1889.
Nehrkorn, Multiplicität primärer maligner Tumoren. Münchner med. Wochenschr. Nr. 15. 1901.
Mandry, Beitr: z. klin. Chir. Bd. 8.
Hausmann. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 45. 1876.
Hauser, Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms. Jena 1890.
Walter, Über das multiple Auftreten primärer bösartiger Neoplasmen. Diss. Rostock 1895.
Hauser, Neuere Arbeiten über Carcinom. Centralbl. f. allg. Path. und path. Anat. Bd. IX 1898.
Winiwarter, Beiträge zur Statistik der Carcinome 1878.
Lubarsch, Über multiplen Ileumkrebs. Arch. f. path. Anat. Bd. 111. 1888.
Hauser, Über Polyposis intestinalis adenomatosa und deren Beziehungen zur Krebsentwicklung. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 55.

Lebenslauf.

Geboren am 16. Juli 1878 als Sohn des kgl. Landgerichtsdirectors Anton Weber zu Würzburg, besuchte ich ebendaselbst die Volksschule und das hum. Gymnasium. Nach Absolvierung des letzteren im Sommer 1897 diente ich das erste Militärhalbjahr und bezog dann die Universität der Stadt Würzburg. Hier legte ich auch das Teutamen physikum ab, studierte dann während des Sommersemesters 1900 und des Wintersemesters 1900/01 in München und seit dieser Zeit wieder in Würzburg. Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich in Würzburg während des Wintersemesters 1902/03 und promovierte am 6. März 1903.

Heinrich Weber.